

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）  
難治性疾患の継続的な疫学データの収集・解析に関する研究（H29-難治等(難)-一般-057）  
総合研究報告書

「運動失調症の医療基盤に関する調査研究班」への研究協力

研究協力者：大西 浩文（札幌医科大学医学部公衆衛生学講座）

研究要旨：「運動失調症の医療基盤に関する調査研究班(運動失調症政策班)」へのこれまでの研究協力について報告する。疫学リエゾンとしての協力としては、平成 29 年度に運動失調症政策班に疫学分科会を設置して、頻度の推定方法の検討や自然歴研究を行う上での課題や注意点についての助言を行ってきた。運動失調症政策班で進めている Japan consortium of Ataxias (J-CAT) では、2016 年 11 月より患者登録が開始され、2019 年 10 月までで 1,278 例が登録されており、研究プラットフォームとしての活用が期待されている。遺伝型の未診断例の登録が中心であることから、J-CAT を活用した脊髄小脳変性症の頻度分布の検討は難しいものの、特発性小脳失調症( idiopathic cerebellar ataxia, IDCA )の自然歴研究がスタートし、J-CAT 登録症例からも対象に組み込まれることになっており、予後解明としての研究手法やデータ分析上の注意点などの助言等の協力が今後も必要になると考えられる。

A．研究目的

本研究班では、研究班の研究分担者・研究協力者を臨床班に疫学リエゾンとして配置し、臨床班と共同して疫学研究を進める体制を構築することを目的の一つとし、特に難病疫学研究班の目的の 3 本柱である「予防要因の解明」、「予後の解明」、「頻度分布の解明」のいずれかに該当する臨床班での研究を支援することとなっている。

今回疫学リエゾンとして参画することとなった「運動失調症の医療基盤に関する調査研究班(運動失調症政策班)」においては、患者レジストリ研究である Japan consortium of Ataxias (J-CAT) が進められている。特徴としては、1)必要な臨床情報を伴う患者登録、2)遺伝子検査による診断精度の向上、3)重要な病型の前向き自然歴調査、4)遺伝子診断未確定における分子遺伝学的研究を目的とする、という 4 点が挙げられ、特に 3 に関しては「予後の解明」に該当し、J-CAT が順調に運営・遂行され、臨床的視点および疫学的な視点の両方からみて有益な成果が得られるように協力することが目的である。これまでの支援と J-CAT を活用した自然歴研究における課題について報告する。

B．研究方法

J-CAT の患者登録システムに関しては、既に筋ジストロフィーを対象疾患としてクラウドサーバーを用いた Web 患者登録システムが構築されており<sup>1)</sup>、このシステムを用いて患者自身が Web を介してかかりつけ医と協力してクラウドサーバーへの情報入力を行う。患者登録とデータ入力が行われると、中央事務局より担当医宛に採血キットが送付され、検体は SRL を通して DNA 抽出や Cell line 化が行われ、J-CAT 検体バンクに保管され、遺伝子検査結果が NCNP のシステムに登録される。また重要な病型に関しては自然歴研究として前向きに追跡することになる。

疫学リエゾンとしての協力としては、平成 29 年度に運動失調症政策班に疫学分科会を設置して、今後の患者数推計の方法の検討および J-CAT を基盤とする自然歴調査での課題やデータ分析方法についての検討を行っている。

(倫理面への配慮)

文部科学省・厚生労働省の「人を対照とする医学研究に関する倫理指針」に基づき、十分な倫理的配慮を行う方針である。本年度、既に国立精神・神経医療研究センターの倫理審査委員会の承認を得ている。

疫学リエゾンとしての参画・支援に関して

は特に倫理的な問題は発生していない。

### C．研究結果

J-CAT に関しては、2016 年 11 月より患者登録がスタートし、その後順調に登録数は増加している。2019 年 10 月 25 日時点までで 1,278 例（男性 668 例、女性 610 例）、そのうちゲノム DNA761 検体が解析済みで、422 検体（55.5%）が既知の遺伝型は陰性、339 検体（44.5%）で既知の遺伝型が確認されている。339 検体の遺伝型の内訳としては、SCA31 が 32.7%（761 検体中の 14.6%）、SCA6 が 30.4%（13.5%）、MJD が 20.4%（9.1%）、DRPLA が 6.8%（3.0%）の順に多く、Unknown が 57.9% となっていた。男女比はおよそ 1:1、登録年代は 60 代が最も多く、これまでに知られている好発年齢に一致する結果となっている。

患者数推計に関しては、本邦における脊髄小脳変性症の有病率として現在最新の疫学データとして人口 10 万人あたり 18.5 人と推定値が報告されており、内訳としては遺伝性が約 1/3、孤発性が約 2/3 を占めるとされている<sup>2)</sup>。本データは、2002 年度の 23,483 名の申請があった中で 11,691 名の登録されたデータの分析結果に基づくものである。しかし、現在の特定医療制度で新たに指定難病として特定医療の対象となる症例については、重症度基準として「Modified Rankin Scale, 食事・栄養, 呼吸のいずれかが 3 度以上」を満たす必要が生じており、全数把握には利用できない状況である。

これまで脊髄小脳変性症の 3 分の 2 を占める孤発性のうちの 35% は小脳症状のみの臨床診断で皮質小脳萎縮症（CCA）と診断されていた。臨床診断である CCA には一部初期の多系統萎縮症や家族歴の明らかでない SCA6 や SCA31、橋本脳症の小脳型などが含まれている可能性を考えると、孤発性の 12-17% が純粹な孤発性 CCA であると考えられている。近年、本臨床像を特発性小脳失調症（idiopathic cerebellar ataxia: IDCA）と呼び、本研究班において診断基準案が策定されたことから、運動失調症政策班において、この診断基準に基づく IDCA の頻度や臨床像、自然歴を明らかにする研究が令和元年度に立案され、J-CAT 登録症例も含めて追跡が開始されることになった。

### D．考察

平成 27 年 1 月以降において新たに指定難

病として特定医療の対象となる脊髄小脳変性症症例については、重症度基準として「Modified Rankin Scale, 食事・栄養, 呼吸のいずれかが 3 度以上」を満たす必要が生じたことから、従来のように臨床調査個人票を用いて有病率を推定するのは困難な状況であり、今後新たな調査方法を検討しなくてはならない。難病疫学班で整備を行った全国疫学調査はその一つの方法であるが、調査にかかる人的・費用的負担が大きいことが課題の一つであること、脊髄小脳変性症を診療している全ての医療機関で遺伝子検査が行われているわけではないため、郵送による二次調査では詳細な病型についての情報が得られにくい可能性があることが課題と考えられる。一方で J-CAT への登録例は遺伝性の頻度が高くなっており、選択バイアスの影響があることから、登録例を用いてそのまま頻度分布の検討を行うのは難しい。ただし、全国疫学調査の一次調査をこれまでの郵送法で行い、二次調査の臨床情報の登録に関して、J-CAT をプラットフォームとして用いることで、人的・費用的負担が軽減できる可能性もあり、今後の有病率推定の方法については引き続き検討が必要と考えられた。

J-CAT での患者レジストリが順調に進んでいる理由の一つとして、脊髄小脳変性症・多系統萎縮症診療ガイドライン 2018<sup>3)</sup>の発刊により遺伝子型未診断例の診断確定が J-CAT に登録することで可能と広く周知されたことが挙げられる。今後行われる他の難病での患者レジストリの仕組みを考える場合に登録症例を増やす工夫として参考になる事例であると考えられた。また、J-CAT の今後の発展性として、IDCA のような重要な病型について、自然歴調査が予定されており、アウトカムは Scale for the assessment and rating of ataxia (SARA) score や全死因死亡が考えられるが、SARA score は神経内科専門医によって行われる運動失調検査に基づくものであり、介護施設への入居や一般内科医による診察となるとアウトカムデータの収集が困難になることから、電話での聞き取りも可能な ADL 調査が必要になる可能性が考えられる。また、追跡調査における脱落例を防ぐ工夫、欠測値が発生しないような調査票の作成、またやむを得ず欠測が発生してしまった場合の分析方法についての助言も行ってきている。

IDCA の新しい基準においては既知の遺伝型を除外することとなっており、J-CAT で既

知の遺伝型の判定を行うことができるため、J-CAT 登録例から IDCA の抽出が可能となる。一方で、がん登録の際の stage migration と同様の考え方で、これまで臨床診断で孤発性 CCA と判断していた病態の予後と比較して、より精度高く診断された IDCA との予後は異なる可能性があり、診断精度の向上に伴う見かけ上の予後改善効果などが見られる可能性も考えられることから、結果の判断には注意が必要である。

#### E . 結論

J-CAT を活用した自然歴研究は開始されてもない状況であり、今回の研究期間において、実際の追跡の状況や脱落防止の実際について確認・支援することはできなかった。研究手法やデータ分析や結果の解釈などについて今後も協力が必要な状況であると考えられる。疫学リエゾンとして参画することで、研究計画の段階から助言を行うことが可能であり、臨床班で企画される疫学的研究をより価値あるエビデンスの創出に寄与することが可能になると考えられた。

#### 参考文献

- 1) Nakamura H, Kimura E, Mori-Yoshimura M, Komaki H, Matsuda Y, Goto K, Hayashi YK, Nishino I, Takeda SI, Kawai M. Characteristics of Japanese Duchenne and Becker muscular dystrophy patients in a novel Japanese national registry of muscular dystrophy (Remudy). *Orphanet J Rare Dis.* 2013; 8: 60.
- 2) Tsuji S, Onodera O, Goto J, et al. Sporadic ataxias in Japan--a population-based epidemiological study. *Cerebellum* 2008; 7: 189-197
- 3) 「脊髄小脳変性症・多系統萎縮症診療ガイドライン」作成委員会編. 脊髄小脳変性症・多系統萎縮症診療ガイドライン 2018. 南江堂, 東京, 2018.

#### F . 研究発表

- 1 . 論文発表  
なし

- 2 . 学会発表  
なし

#### G . 知的財産権の出願・登録状況

- 1 . 特許取得  
なし
- 2 . 実用新案登録  
なし
- 3 . その他